

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Vasculitis

Tecnología Sanitaria Evaluada: Rituximab

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Vasculitis. Santiago, MINSAL 2017.

Fecha 1ª Edición: 2017

ÍNDICE

VASCULITIS

1. SOLICITUD

Rituximab para: vasculitis, vasculitis de vasos grandes, vasculitis asociada a ANCA, vasculitis crónica, granulomatosis con poliangitis, vasculitis Churg-Strauss y Granulomatosis de Wegener.

2. CONDICIÓN DE SALUD EVALUADA

Vasculitis, vasculitis de vasos grandes, vasculitis asociada a ANCA, vasculitis crónica, granulomatosis con poliangitis, vasculitis Churg-Strauss y Granulomatosis de Wegener.

3. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Rituximab.

4. RESUMEN EJECUTIVO

Las vasculitis son un conjunto heterogéneo de enfermedades sistémicas caracterizadas por la inflamación y en cierta medida destrucción de los vasos sanguíneos, por ende, afectan la perfusión o permeabilidad de dichos vasos (1,2). La vasculitis asociada a ANCA se caracteriza por ser una vasculitis necrotizante de pequeños vasos (arteriola, capilar y vénula) con afectación ocasional de arterias y venas viscerales, sin depósitos inmunes en las lesiones y asociadas a la presencia de autoanticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, cuyos antígenos son la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3).

Eficacia de los tratamientos

Entre las conclusiones que se pueden extraer acerca de la efectividad del Rituximab para el tratamiento de las Vasculitis asociadas a ANCA se encuentran:

- Rituximab podría aumentar levemente la tasa de inducción de remisión. La certeza de la evidencia es baja.
- Existe incertidumbre sobre si Rituximab podría aumentar o disminuir la mortalidad general. La certeza de la evidencia es muy baja.
- Rituximab podría aumentar la incidencia de infecciones. La certeza de la evidencia es baja.
- Existe incertidumbre sobre si Rituximab podría favorecer o no el desarrollo de neoplasias. La certeza de la evidencia es muy baja.

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Vasculitis	Rituximab	Sí	No favorable	Efectividad	Certeza en la evidencia baja/muy baja

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las vasculitis son un conjunto heterogéneo de enfermedades sistémicas caracterizadas por la inflamación y en cierta medida destrucción de los vasos sanguíneos, por ende, afectan la perfusión o permeabilidad de dichos vasos (1,2).

Dentro de la clasificación de las vasculitis, el consenso internacional de Chapel Hill del 2012 establece una agrupación de dichas enfermedades de la siguiente manera: Vasculitis de grandes vasos, vasculitis de medianos vasos, vasculitis de pequeños vasos (asociadas a anticuerpos ante citoplasma de neutrófilos (ANCA), asociadas a complejos inmunes), vasculitis de vaso variable, vasculitis de un solo órgano, vasculitis asociadas a enfermedades sistémicas y vasculitis asociadas con una probable etiología (1,3,4).

La vasculitis asociada a ANCA se caracteriza por ser una vasculitis necrotizante de pequeños vasos (arteriola, capilar y vénula) con afectación ocasional de arterias y venas viscerales, sin depósitos inmunes en las lesiones y asociadas a la presencia de autoanticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, cuyos antígenos son la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3). Su nomenclatura fue actualizada en 2012 e incluye a la "granulomatosis con poliangiitis" (GPA, previamente granulomatosis de Wegener), la poliangiitis microscópica (MPA), la "eosinofilia y granulomatosis con poliangiitis" (EGPA, previamente enfermedad de Churg-Strauss) y la vasculitis limitada a riñón (1,3,5,6).

Las incidencias anuales de GPA y MPA son relativamente similares y varían entre 2 y 12 casos por millón de habitantes al año, con una prevalencia que se encuentra entre 23 a 160 casos por millón de personas. Por su parte, EPA resulta más rara que las condiciones recién nombradas, con una incidencia de 1-4 casos por millón de habitantes y una prevalencia de aproximadamente 10-20 casos por millón de personas (7).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Las vasculitis por ser enfermedades sistémicas con múltiples características, su diagnóstico es difícil y se basa en un conjunto de manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, imagenología, y las manifestaciones histológicas que permitan clasificar al paciente dentro de un tipo específico de vasculitis (1,7).

Existen ciertas condiciones clínicas que hacen sospechar la presencia de una vasculitis asociada a ANCAS y que por ende son indicaciones para solicitar un test de anticuerpos ANCA/MPO/PR3 como parte del enfoque diagnóstico de un paciente. Dentro de esas manifestaciones están (1,8):

- Glomerulonefritis especialmente si es rápidamente progresiva.
- Hemorragia alveolar, especialmente dentro del contexto de un síndrome pulmón-riñón.
- Vasculitis cutánea con afección sistémica
- Nódulos pulmonares múltiples.
- Enfermedad crónica destructiva de vías aéreas superiores.
- Sinusitis u otitis crónicas.
- Estenosis traqueal, estenosis subglótica.
- Mononeuritis múltiple o mononeuropatías periféricas.
- Masas retroorbitarias.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

El tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA se realiza de acuerdo al grado de avance de la enfermedad y a cuán activa se presenta [1].

El consenso de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha establecido lo siguiente en relación a las alternativas de tratamiento para vasculitis asociadas a ANCA [2]:

- *Enfermedad localizada*: La terapia de inducción contempla metotrexato y corticosteroides. Por otro lado, la terapia de mantención considera corticosteroides más azatioprina o leflunomida.
- *Enfermedad sistémica precoz:* En la inducción se recomienda metotrexato o ciclofosfamida y corticosteroides. Por su parte, en la terapia de mantención comprende el tratamiento con corticosteroides más azatioprina.
- *Enfermedad generalizada:* La recomendación para la inducción es ciclofosfamida y corticosteroides, mientras que para la terapia de mantenimiento considera corticosteroides más azatioprina o micofenolato mofetilo.
- *Enfermedad severa:* Se recomienda en la inducción utilizar ciclofosfamida y corticosteroides más plasmaféresis y en la terapia de mantenimiento corticosteroides más azatioprina o micofenolato mofetilo.
- *Enfermedad refractaria.* En la inducción se recomiendan las siguientes alternativas de tratamiento inmunoglobulinas, micofenolato, 15-deoxyspergualina, globulina antitimocítica, infliximab, rituximab. Mientras que en la terapia de mantención no existe consenso.

Finalmente, se menciona como alternativa de tratamiento para casos refractarios a terapia convencional el trasplante autólogo de progenitores hematopóyeticos, sin embargo, debido al escaso número de pacientes tratados no se pueden extraer conclusiones respecto a su efectividad[3].

[1] Ruiz MG, Gracia IG, Zamorano MÁA. Evidencias sobre la eficacia de los tratamientos biológicos en las vasculitis sistémicas. Semin la Fund Española Reumatol. Elsevier; 2011;12(3):73–8.
[2] Ruiz MG, Gracia IG, Zamorano MÁA. Evidencias sobre la eficacia de los tratamientos biológicos en las vasculitis sistémicas. Semin la Fund Española Reumatol. Elsevier; 2011;12(3):73–8.
Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. BMJ Publishing Group Ltd; 2009;68(3):310–7.
Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol. AVES; 2016;3(3):122.
[3] Xutglà MCC, Hernández-Rodríguez J, Salvatore A. Tratamiento de las vasculitis sistémicas. Rev Clin Esp. Elsevier; 2003;203(5):248–56.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

Indicación

En el ISP Rituximab se encuentra indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

En la EMA la indicación de Rituximab en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave. Misma situación sucede en la FDA. Por tanto, Rituximab se encuentra indicada para vasculitis asociadas a ANCA en adultos.

Presentación

Solución para perfusión 100 mg/10 mL (B-2453/15), solución para infusión 10mg/ml (B-148/13).

Laboratorio

Roche.

Posología

La dosis recomendada para el tratamiento de vasculitis asociadas a ANCA es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, en infusión i.v., una vez por semana durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1-3 días en combinación con rituximab seguido de prednisona oral, en una dosis de 1 mg/kg/día (no deben sobrepasarse los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico), durante el tratamiento con rituximab y después de éste.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

El tratamiento evaluado tiene indicación para el tratamiento de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa, en el registro del ISP, por lo tanto, **cumple con el criterio** de la pertinencia de la indicación.

Seguridad

De acuerdo a esto **el medicamento cumple el criterio**, ya que no presenta alguna alerta sanitaria registrada. Sin embargo, el ISP notifica que Rituximab se asocia con reactivación del virus de hepatitis B en algunos pacientes portadores. También podría provocar reacciones cutáneas severas con Necrosis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevenes-Johnson.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el "Anexo Seguridad". La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

De acuerdo a esto, Rituximab cumple con el criterio de seguridad.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

Se considera un precio de $1.331.349 (500mg/50mlx1)[4]. Dada la posología, se necesitarían dos dosis por semana durante 4 semanas. Asumiendo una persona de 70 kg de peso y 170 cm de estatura. Esto daría un costo de aproximadamente 11 millones de pesos por paciente anualmente.

El tratamiento evaluado **cumple el criterio** ya que sobrepasa el umbral de alto costo.

[4] Precio IMS

Disponibilidad del Fondo

Se considera que existirían 374 pacientes a atenderse en 2018. Esto en base a una prevalencia de 2,8 cada 100.000 personas en la población adulta. Se considera un precio de $ 1.033.634 (500mg/50mlx1), arrojando un impacto presupuestal en el 1er año de unos 3 mil millones de pesos.

De acuerdo a esto **el tratamiento cumple con este criterio** ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo.

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de $13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de rituximab en pacientes con Vasculitis asociada a ANCA.

Resultados de búsqueda de evidencia

Se encontraron dos revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta que se está intentando responder, estas fueron publicadas en los años 2014 y 2015 (9,10).

Además, se encontró un Resumen de Epistemonikos (11) sobre la efectividad del Rituximab para inducir la remisión en las vasculitis asociadas a ANCA, que sigue métodos similares a los que se utilizan en los informes de evidencia para Ley Ricarte Soto.

Dicho Resumen de Epistemonikos considera a la revisión sistemática de Silva-Fernández et al 2014 (9) como eje de su análisis. Luego de la realización de este Resumen, se publicó una Revisión Cochrane (10) que se focalizó en intervenciones para adultos con vasculitis renal[5]. Esta Revisión Cochrane, Walters et al 2015, no consideró nuevos estudios primarios a los considerados en Silva-Fernández 2014[6]. Adicionalmente, los resultados resultan similares entre estudios.

Por lo tanto, la tabla de resumen de evidencia y las conclusiones presentadas en este resumen son las realizadas en el Resumen Epistemonikos (11), las que se complementan con ciertos resultados de la mencionada Revisión Cochrane.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo	Se encontraron dos revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta que se está intentando responder, estas fueron publicadas entre los años 2014 y 2015 (9,10). La revisión sistemática de Silva-Fernández (9) incluye 37 estudios reportados en 42 artículos (12–53). De los estudios, tres corresponden a estudios controlados aleatorizados[7], reportados en ocho artículos (12,13,21,23,30,31,47,53). Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.

[5] La vasculitis renal incluye las vasculitis asociadas a ANCA, enfermedad de membrana basal anti-glomerular (ANTI-GBM) y Glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática (RPGN) (54).

[6] En Rain et al. 2015 (11) se menciona que existe un estudio aleatorizado en desarrollo. Al consultar, clinicaltrias.gov al 12-07-2017 este estudio continúa en desarrollo (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697267).

[7] La Revisión Cochrane realizada por Walters et. al 2015 consideró a dos de los estudios aleatorizados reportados por Silva-Fernández et al 2014.

Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Todos los estudios incluyeron pacientes con vasculitis asociada a ANCA. . Todos los estudios incluyeron pacientes con enfermedad de Wegener o poliangeítis microscópica, y dos de ellos incluyeron además pacientes con vasculitis limitada al riñón (12,21,47,53).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Todos los estudios consideraron como intervención a Rituximab. Dos estudios (13,23,30,31,47,53) lo hicieron a dosis de 375 mg/m2/semana por 4 semanas. Un estudio (12,21) lo hizo mediante infusiones de 500 mg al día 1 y 15, luego a los 5,5 meses y al completar 18 meses. Además uno de los estudios (47,53) adicionó ciclofosfamida 15 mg/kg a la primera y tercera infusión de rituximab. Dos estudios (13,23,30,31,47,53) utilizaron como comparación ciclofosfamida. Uno de ellos (13,23,30,31) lo hizo a una dosis de 2 mg/kg/día y el otro (47,53) lo hizo a 15 mg/kg cada 2 semanas por las primeras tres dosis, luego cada 3 semanas hasta alcanzar la remisión. Ambos estudios al alcanzar la remisión hacían un cambio de ciclofosfamida a azatriopina. El tercer estudio (12,21) utilizó como comparación azatioprina a una dosis inicial de 2 mg/kg/día por 22 meses.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Inducción y mantención de remisión, eventos adversos serios como hospitalizaciones, cáncer y mortalidad; otros eventos como infecciones y eventos hematológicos.

Fuente: Adaptado de Rain et al 2015 (11).

Resumen de resultados

La información sobre los efectos de Rituximab está basada en tres estudios aleatorizados que incluyen 350 pacientes. Todos los estudios reportaron mortalidad y efectos adversos. Sólo dos estudios reportaron remisión (13,23,30,31,47,53).

Entre las conclusiones que se pueden extraer acerca de la efectividad del Rituximab para el tratamiento de las Vasculitis asociadas a ANCA se encuentran (Tabla 2):

- Rituximab podría aumentar levemente la tasa de inducción de remisión. La certeza de la evidencia es baja.
- Existe incertidumbre sobres si Rituximab podría aumentar o disminuir la mortalidad general. La certeza de la evidencia es muy baja.
- Rituximab podría aumentar la incidencia de infecciones. La certeza de la evidencia es baja.
- Existe incertidumbre sobre si Rituximab podría favorecer o no el desarrollo de neoplasias. La certeza de la evidencia es muy baja.

Tabla 2. Resumen de evidencia

En personas con Vasculitis asociadas a ANCA, ¿se debe utilizar Rituximab?

Población: Personas con Vasculitis asociadas a ANCA.
Intervención: Rituximab
Comparación: Control
Tipo de estudios: Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA)

Desenlaces No de Participantes (Estudios)	Efecto Relativo (IC 95%)	Efecto Absoluto[1] esperado por 1000 personas			Certeza en la Evidencia (GRADE)	Que ocurre
		Sin Rituximab	Con Rituximab	Diferencia (IC 95%)		
Inducción de Remisión	**RR 1,14** (0,93 – 1,40)	**560 pacientes** por cada 1.000 tratados	**638 pacientes** por cada 1.000 tratados	**78 pacientes más** (desde 39 más a 224 más)	⊕⊕⊖⊖ **Baja** [2,3]	El uso de Rituximab podría aumentar levemente la tasa de inducción..
Mortalidad	**RR 0,47** (0,16 a 1,35)	**49 pacientes** por cada 1.000 tratados	**23 pacientes** por cada 1.000 tratados	**26 pacientes menos** (41 menos a 17 más)	⊕⊖⊖⊖ **Muy Baja** [2,3]	Existe incertidumbre acerca del efecto de Rituximab en la mortalidad de personas con Vasculitis asociadas a ANCA.
Infecciones	**RR 1,12** (0,54 a 2,34)	**113 pacientes** por cada 1.000 tratados	**127 pacientes** por cada 1.000 tratados	**14 pacientes más** (52 menos a 152 más)	⊕⊕⊖⊖ **Baja** [2,3]	El uso de Rituximab podría aumentar la tasa de infecciones.
Neoplasias	**RR 0,70** (0,17 a 2,87)	**24 pacientes** por cada 1.000 tratados	**17 pacientes** por cada 1.000 tratados	**7 pacientes menos** (20 menos a 45 más)	⊕⊖⊖⊖ **Muy Baja** [2,3]	Existe incertidumbre acerca del efecto de Rituximab en el desarrollo de neoplasias en personas con Vasculitis asociadas a ANCA.

IC: Intervalo de Confianza; **RR:** Riesgo Relativo; **ECA**
Fuente: Adaptado de Rain et al 2015 (11).

NOTAS

1. *Los riesgos Sin Rituximab están basados en los riesgos del grupo de control en los estudios. El riesgo con Rituximab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error)*
2. *Los estudios no reportan mediciones que permitan evaluar el riesgo de sesgo, por lo que se asume que este es alto.*
3. *Los estudios muestran un amplio intervalo de confianza, que incluye tanto posibles beneficios como riesgos. Se disminuyó dos niveles de eficiencia sobre mortalidad e infecciones, en donde el intervalo es aún más amplio, incluyendo tanto beneficios muy importantes como riesgos mayores.*

Finalmente, se puede mencionar que la principal diferencia que reportan los resultados de la Revisión de Cochrane de Walters et al 2015 (10) en relación a lo presentado en el Resumen de Epistemonikos elaborado por Rain et al 2015 (11) tiene que ver con la evaluación de la calidad de la evidencia. En Walters et al 2015. para el outcome de remisión la evidencia se califica como de

moderada calidad, mientras que para la incidencia de infecciones la evidencia es calificada como de alta calidad[8].

Figura 1. Matriz de evidencia de Epistemonikos.

Fuente: Actualización de matriz reportada por Rain et al 2015 (11)

Dada la baja/muy baja certeza en la evidencia de los efectos de la intervención y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

[8] Esta diferencia se puede atribuir a que en los resultados de Walters et al 2015 se considera sólo los estudios que comparan Rituximab y cyclophosphamide. Por otro lado, Walters et al 2015 realizan la evaluación de riesgo de sesgo para cada estudio considerado, mientras que Rain et al 2015 no realiza este análisis suponiendo que tienen un alto riesgo de sesgo.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS JURÍDICAS Y SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, dado que la evidencia presentada es de certeza muy baja, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

REFERENCIAS

1. Hoyos Patiño S. Granulomatosis con poliangeítis: actualización y conceptos claves. Rev Cuba Reumatol. 2016;18(1):36–44.
2. Zeher M. Vasculitis 2013. What are the changes introduced in the 2012 Chapel Hill Consensus Conference? Orv Hetil. 2013;154(40):1571–8.
3. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol. 2013;17(5):603–6.
4. Katsuyama T, Sada K-E, Makino H. Current concept and epidemiology of systemic vasculitides. Allergol Int. 2014;63(4):505–13.
5. Silva F, Cisternas M. Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos: avances en patogenia y tratamiento. Rev Med Chil. 2013;141(6):765–73.
6. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. Kidney Dis. 2015;1(4):205–15.
7. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol. 2016;3(3):122.
8. Flores-Suárez LF. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies: usefulness in rheumatology. Reumatol Clínica (English Ed. 2012;8(6):351–7.
9. Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa Í, Pego-Reigosa JM, et al. Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. In: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 2014. p. 542–57.
10. Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. Cochrane Libr. 2015;
11. Rain C, Yáñez T, Rada G. ¿ Es efectivo el rituximab para inducir remisión en las vasculitis asociadas a ANCA? 2015;
12. Terrier B, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab Versus Azathioprine For Maintenance In Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Vasculitis: Follow Up At 39 Months. Arthritis Rheum. 2013;65:S1190–1.

13. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera RF, Langford CA, Hoffman GS, et al. Immunoglobulin Concentrations and Infection Risk Among Patients with ANCA-Associated Vasculitis Treated with Rituximab or Cyclophosphamide. In: ARTHRITIS AND RHEUMATISM. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2011. p. S310–1.

14. Azar L, Springer J, Xu M, Clark TM, Langford CA, Hoffman GS. Long-term Outcome of Patients with Granulomatosis with Polyangiitis (wegener's) Treated with Rituximab. Arthritis Rheum. 2012;64:S660–1.

15. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy42 (of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. J Rheumatol. 2008 Oct; 35 (10): 2017-23. Epub; 2008.

16. Smith RM, Jones RB, Guerry M, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2012;64(11):3760–9.

17. Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, Rossi D, Napoli F, Naretto C, et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(3):S67.

18. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. Rheumatology. 2006;45(11):1432–6.

19. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. PLoS One. 2012;7(5):e37626.

20. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Effect of rituximab on refractory Wegener granulomatosis with predominant granulomatous disease. JCR J Clin Rheumatol. 2008;14(2):92–3.

21. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. A prospective study in 117 patients. Presse Med. 2013;42(4P2):679.

22. Rees F, Yazdani R, Lanyon P. Long-term follow-up of different refractory systemic vasculitides treated with rituximab. Clin Rheumatol. 2011;30(9):1241–5.

23. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):221–32.

24. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2005;52(1):262–8.

25. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Russo A, et al. Long-term effects of rituximab added to cyclophosphamide in refractory patients with vasculitis. Am J Nephrol. 2011;34(2):175–80.

26. Tony H-P, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R75.

27. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener’s granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(2):180–7.

28. Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener’s granulomatosis. Arthritis Rheumatol. 2009;60(5):1540–7.

29. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2009;60(7):2156–68.

30. Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Extended follow-up of treatment with rituximab versus cyclophosphamide for remission-induction of ANCA-associated vasculitis: which subsets are at greatest risk for flare? In: Arthritis and Rheumatism. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2011. p. S946–7.

31. Geetha D, Fervenza F. The Efficacy of Rituximab Vs Cyclophosphamide for Treatment of Renal Disease in Anca-associated Vasculitis: The Rave Trial Geetha D, Fervenza Fc for the Rave-itn Research Group. Arthritis Rheum. 2012;64:S660.

32. Mansfield N, Hamour S, Habib A-M, Tarzi R, Levy J, Griffith M, et al. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(10):3280–6.

33. Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. Rheumatology. 2013;53(3):532–9.

34. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. Ann Rheum Dis. 2011;annrheumdis-2011.

35. García HFJ, Ocaña MC, González LR, Garrido RR, Colorado BR, Castillo PMJ, et al. Rituximab for treatment of patients with systemic autoimmune diseases. Med Clin (Barc). 2007;128(12):458–62.

36. Martinez Del Pero M, Chaudhry A, Jones RB, Sivasothy P, Jani P, Jayne D. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. Clin Otolaryngol. 2009;34(4):328–35.

37. Wendt M, Gunnarsson I, Bratt J, Bruchfeld A. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. Scand J Rheumatol. 2012;41(2):116–9.

38. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, De Ramon E, Callejas JL, Martinez-Berriotxoa A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(4):468.

39. Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. Nephrol Dial Transplant. 2008;24(1):179–85.

40. Henes JC, Fritz J, Koch S, Klein R, Horger M, Risler T, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegeners granulomatosis—additive effects of a maintenance treatment with

leflunomide. Clin Rheumatol. 2007;26(10):1711–5.

41. Lower EE, Baughman RP, Kaufman AH. Rituximab for refractory granulomatous eye disease. Clin Ophthalmol (Auckland, NZ). 2012;6:1613.

42. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nölle B, Holl-Ulrich K, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. Ann Rheum Dis. 2006;65(7):853–8.

43. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, Lovric S, Unger L, Holle J, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). J Rheumatol. 2012;39(11):2153–6.

44. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-Trial Evaluation of the B cell–Targeting Treatment in the Refractory Cases of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis: Long-Term Follow-Up from a Single Centre. Scand J Immunol. 2012;76(4):411–20.

45. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. J Intern Med. 2005;257(6):540–8.

46. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim A, Le Guen J, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. J Rheumatol. 2011;jrheum-110143.

47. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):211–20.

48. Brihaye[1] B, Aouba[1] A, Pagnoux[1] C, Cohen[1] P, Lacassin F, Guillevin[1] L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(44):S23–7.

49. Joshi L, Lightman SL, Salama AD, Shirodkar AL, Pusey CD, Taylor SRJ. Rituximab in refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis: PR3 titers may predict relapse, but repeat treatment can be effective. Ophthalmology. 2011;118(12):2498–503.

50. Lutalo PMK, Scott IC, Sangle S, D'Cruz DP. Rituximab in relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): a case series. In: ARTHRITIS AND RHEUMATISM. WILEY-BLACKWELL COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA; 2011. p. S925–S925.

51. Dubrau C, Arndt F, Gross WL, Moosig F. Successful Treatment of Churg-strauss Syndrome with Rituximab. Arthritis Rheum. 2012;64:S1002–3.

52. Yusof MYM, Vital E, Dass S, Pease C, Martin M, Savic S, et al. FRI0334 Safety of rituximab for remission maintenance in relapsing anca–associated vasculitis: repeat cycles on clinical relapse are associated with low rates of hypogammaglobulinaemia. Ann Rheum Dis. 2013;72(Suppl 3):A487–A487.

53. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA. Two year follow-up results from a randomised trial of rituximab versus cyclophosphamide for generalized ANCA-associated vasculitis: RITUXVAS. Arthritis Rheum. 2010;62(10):1.

54. Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. Lancet. 1997;349(9051):553–8.

ANEXO SEGURIDAD

Reacciones adversas

Experiencia en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangeítis y en poliangeítis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con MabThera (375 mg/m^2, una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs enumeradas en la Tabla 3 fueron todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥ 5% en el grupo tratado con MabThera.

Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento que ocurren en ≥ 5% de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses

Sistemas Reacciones adversas	Rituximab (n=99)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
- Trombocitopenia	7%
Trastornos gastrointestinales	
- Diarrea	18%
- Dispepsia	6%
- Estreñimiento	5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
- Edema periférico	16%
Trastornos del sistema inmunológico	
- Síndrome de liberación de citoquinas	5%
Infecciones e infestaciones	
- Infección del tracto urinario	7%
- Bronquitis	5%
- Herpes zoster	5%

Sistemas Reacciones adversas	Rituxim ab (n=99)
- Nasofaringitis	5%
Exploraciones complementarias	
- Disminución de la hemoglobina	6%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
- Hiperpotasemia	5%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
- Espasmos musculares	18%
- Artralgia	15%
- Dolor de espalda	10%
- Debilidad muscular	5%
- Dolor musculoesquelético	5%
- Dolor en extremidades	5%
Trastornos del sistema nervioso	
- Mareos	10%
- Temblor	10%
- Trastornos psiquiátricos	
- Insomnio	14%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
- Tos	12%
- Disnea	11%
- Epistaxis	11%
- Congestión nasal	6%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
- Acne	7%
Trastornos vasculares	
- Hipertensión	12%
- Enrojecimiento	5%

Reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las RRPs en el ensayo clínico de GPA y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurra dentro de las 24 horas tras la perfusión y que los investigadores las considerasen relacionadas con la perfusión en la población de seguridad. Se trataron noventa y nueve pacientes con MabThera y el 12% experimentaron al menos una RRP. Todas las RRP fueron Grado 1 ó 2. Las RRP más frecuentes incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor. MabThera se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes de MabThera, la tasa global de infección fue aproximadamente del 237 por 100 pacientes-años (IC del 95%: 197-285) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior, herpes zoster y al tracto urinario. La incidencia de infecciones graves fue aproximadamente del 25 por 100 pacientes-años. La infección grave notificada más frecuentemente en el grupo de MabThera fue neumonía con una frecuencia del 4%.

Tumores

La incidencia de tumores en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con MabThera en el ensayo clínico fue 2,00 por 100 pacientes-años en la fecha de cierre común del ensayo (cuando el último paciente ha terminado el periodo de seguimiento). Basándose en las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores parece ser similar a la que ya se ha notificado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardíacos ocurrieron con una incidencia de aproximadamente el 273 por 100 pacientes- años (IC del 95%: 149-470) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. La tasa de eventos cardiacos graves fue 2,1 por 100 pacientes-años (IC del 95%: 3-15). Los eventos notificados más frecuentemente fueron taquicardia (4%) y fibrilación auricular (3%).

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Reactivación de Hepatitis B

Se ha notificado un pequeño número de casos de reactivación de hepatitis B, algunos con resultado de muerte, en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que habían recibido MabThera en la experiencia post-comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con MabThera. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en el grupo de MabThera el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del ensayo, tuvieron bajos niveles de IgA, IgG e IgM respectivamente en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de ciclofosfamida. No hubo un incremento en la incidencia de las infecciones generales o infecciones graves en pacientes con bajos niveles de IgA, IgG e IgM.

Neutropenia

En el ensayo de MabThera de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de MabThera (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior. La neutropenia no se asoció a un incremento observado en la infección grave en los pacientes tratados con MabThera. El efecto de múltiples ciclos de MabThera en el desarrollo de neutropenia en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.